

University of Groningen

Homo ludens

Hadders-Algra, Mijna

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2003

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Hadders-Algra, M. (2003). *Homo ludens: spelenderwijs in ontwikkeling*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Homo ludens: spelenderwijs in ontwikkeling



Dr. Mijna Hadders-Algra

Homo ludens: spelenderswijs in ontwikkeling

Rede

*Uitgesproken ter gelegenheid van de benoeming tot bijzonder hoogleraar in de
Ontwikkelingsneurologie vanwege de Stichting Revalidatie Friesland
op dinsdag 28 oktober 2003*

door

Dr. Mijna Hadders-Algra

*Elk ontstaan is op grensvlakken
druppels van de ene wereld uitspattend
en aanpassend aan de andere*

*toen het water stil werd en koeler
ontstond door de inval van licht leven
en waar de zee het land kust
(dans van eb en vloed, elke golf herhaalde paring)
beginnen telkens nieuwe landdieren
en ook de terugkeer van land naar zee
van lucht naar zee, naar land
elke grensovergang verrijkt
dwingt tot nieuwe eigenschappen*

*of is ontwikkeling niets dan opgeven van bereiktheden
steeds berooider worden, tastend naar wat de kern moest zijn
de reiziger een rollende steen.*

Mijnheer de Rector Magnificus,

Dames en heren,

Ontwikkeling is een wonder. Een moeilijk te peilen wonder, zoals ook uit de zojuist gelezen woorden van de dichter Dick Hillenius moge blijken (1). Het valt dan ook niet mee om iets zinnigs over ontwikkeling te zeggen, ook al beperk je je tot het zenuwstelsel.

Het zenuwstelsel is een ingewikkeld orgaan dat bestaat uit zo'n 100 miljard zenuwcellen en zo'n 1000 miljard gliacellen. De gliacellen kunnen grofweg worden beschouwd als de ondersteunende, verzorgende en opruim cellen van het zenuwstelsel. De zenuwcellen of neuronen zijn de cellen die het leeuwendeel van de signaalverwerking voor hun rekening nemen. Daartoe hebben deze cellen karakteristieke uitlopers om signalen op te vangen en door te geven, en specifieke aanpassingen om signalen van de ene cel aan de andere cel over te brengen. De intercellulaire signaal overdracht vindt vooral plaats bij de synapsen. Daar wordt het elektrische signaal van de zenuwcel tijdelijk omgezet in een chemische signaal, het signaal van de neurotransmitters. Een beetje zenuwcel heeft al gauw 1000 synapsen, maar er zijn ook neuronen die wel 100.000 synaptische contacten hebben (2).

Tijdens de ontwikkeling moeten al deze cellen en verbindingen gemaakt worden. Maar ontwikkeling is niet alleen een kwestie van aanmaak van elementen, maar evenzeer een van afbraak. Een belangrijk deel van de aangemaakte cellen, uitlopers en synapsen kent slechts een tijdelijk bestaan. Welke cellen en verbindingen mogen blijven, wordt bepaald door een samenspel tussen genetische aanleg, chemische factoren en functionele geschiktheid (3). Het hele proces van aanmaak en afbraak, de ontwikkeling van het zenuwstelsel, duurt ongeveer vijftientig jaar. Het uiteindelijke resultaat is een flexibel en functioneel stelsel van cellen en synapsen dat in staat is gedrag te plannen en aan te passen aan steeds weer veranderende omstandigheden. Een zenuwstelsel, dat er bijvoorbeeld voor gezorgd heeft dat u vandaag uw weg naar het Academiegebouw gevonden hebt, dat er zorg voor droeg dat u om 16.15 uur

precies op een stoel in de Aula zat, en dat er nu op toe ziet dat u niet van uw stoel af valt en u uw aandacht min of meer bij de les houdt.

De ontwikkelingsneurologie houdt zich bezig met hoe dit complexe systeem, het zenuwstelsel, zich ontwikkelt en hoe die ontwikkeling zich vertaalt in gedrag en m.n. in motorisch gedrag. We bestuderen niet alleen de normale ontwikkeling, maar we houden ons ook bezig met de mogelijke schadelijke effecten van risicovolle gebeurtenissen tijdens vroege fasen van de ontwikkeling, zoals het effect van vroeggeboorte en intra-uteriene groeivertraging of dat van een daadwerkelijke beschadiging van het brein zoals een beschadiging van de periventriculaire witte stof.

THEORIEËN OVER DE ONTWIKKELING VAN MOTORIEK

Neurale Maturatie Theorieën en Dynamische Systeem Theorie

Nu kampen we in de ontwikkelingsneurologie met een groot probleem, namelijk met het feit dat we zo weinig weten over de ontwikkeling van het menselijke zenuwstelsel. En omdat we zo weinig weten, tieren de theorieën welig. Het theoretische debat spitst zich toe op de vraag ‘welk deel van de ontwikkeling stoelt op genetische aanleg, en welk deel komt op het conto van de invloed van de omgeving?’. Het debat over ‘nature’ (aanleg) versus ‘nurture’ (omgevingsinvloeden). In hoofdlijnen verliep en verloopt het debat als volgt. Gedurende vele jaren ging men er van uit dat ontwikkeling was gebaseerd op een langzame ontvouwing van vastliggende programma’s. Immers, zo zeiden de vertegenwoordigers van deze ideeën, de ‘Neuromaturalisten’, alle gezonde kinderen leren op een gegeven moment te reiken, grijpen, zitten, staan en lopen (4,5). Maar in de jaren ’80-’90 van de vorige eeuw begonnen er andere geluiden te klinken. Het waren met name de dames Thelen en Ulrich, twee Amerikaanse psychologen, die een voortrekkersrol speelden in de ontwikkeling van de nieuwe ideeën (6,7). Zij raakten bij hun waarnemingen ten aanzien van de motorische ontwikkeling onder de indruk van de verscheidenheid in de ontwikkelingspatronen van gezonde baby’s. Een verscheidenheid die helemaal niet paste bij het idee van een simpel ontvouwen van vastgelegde programma’s. Voor het verklaren van de verscheidenheid in de normale motorische ontwikkeling gebruikten zij theorieën uit de thermodynamica (8,9). Zij beschouwen de motorische ontwikkeling als een proces dat qua complexiteit te vergelijken is met processen die zich afspelen in de niet-lineaire thermodynamica. Met andere woorden zij zien de motorische ontwikkeling als een dynamisch systeem dat zich ontwikkelt doordat vele elementen voortdurend op elkaar inwerken. Voor de motorische ontwikkeling zijn het enerzijds elementen die bij het kind horen, zoals zijn/haar¹ steeds veranderende lichaamsgewicht, lengte, spierkracht, zijn humeur en zijn zenuwstelsel, en anderzijds elementen uit de omgeving, zoals de woonomgeving, het soort speelgoed dat een kind tot zijn beschikking heeft, en de opleiding van de ouders. Doordat de steeds veranderende elementen voortdurend op elkaar inwerken verloopt de ontwikkeling met sprongen. Zij springt van de ene relatief stabiele fase – bijvoorbeeld de fase waarin het kind heeft leren omrollen – naar een volgende relatief stabiele fase – bijvoorbeeld de fase waarin het kind los kan zitten. Een aantrekkelijke eigenschap van de Dynamische Systeem Theorie is dat zij rekening houdt met de veranderende fysieke eigenschappen van het kind en met allerlei omgevingsfactoren. Maar een bezwaar van deze theorie is dat er weinig ruimte is voor de rol van het zenuwstelsel en nog minder voor die van de genetische aanleg van het zenuwstelsel. Dit laatste botst met het

¹ Om de leesbaarheid te vergroten wordt het politiek correcte maar omslachtige ‘zijn/haar’ vervangen door ‘zijn’.

recente gegeven dat meer dan de helft van de weefsel-specifieke genen in het zenuwstelsel tot expressie komen (10).

Neurale Groep Selectie Theorie

In Groningen hebben we dan ook gezocht naar een theorie wat meer recht doet aan de omgevingsfactoren dan de Neurale Maturatie Theorieën en een grotere rol weglegt voor de genetische aanleg van het zenuwstelsel dan de Dynamische Systeem Theorie. Zo stuitte we op de ideeën van Gerold Edelman, de Neurale Groep Selectie Theorie. Edelman is neurobioloog en hij baseerde zijn ideeën op experimenten met netwerken van neuronen, experimenten die hij in vivo bij dieren, in vitro en in de computer (11,12) uitvoerde. Met andere woorden, hij heeft zich dus niet met baby's en kinderen bezig gehouden. Wij zetten Edelman's ideeën om in een model ter verklaring van de normale motorische ontwikkeling en van de afwijkende motorische ontwikkeling na pre- of perinatale hersenbeschadiging (13-15). Zo ontstond een hypothetisch denkraam dat er om vraagt getest en gefalsificeerd te worden. Immers, daar gaat het om in de wetenschap: het zoeken naar een steeds betere en steeds meer universele verklaring van gevonden verschijnselen. Naar de aard van het vak is wetenschap altijd in ontwikkeling (16).

Sleutelwoorden in de Neurale Groep Selectie Theorie (NGST) zijn variatie en selectie. Dat variatie een kenmerk is van de normale motorische ontwikkeling is me met de paplepel ingegoten. Het was het centrale thema in het werk van mijn wetenschappelijke vader Bert Touwen. Volgens het raamwerk van de NGST zijn er twee fasen van variabiliteit: de fase van primaire en die van secundaire of adaptieve variabiliteit. De ontwikkeling begint met groepen zenuwcellen, die primaire neurale repertoires worden genoemd. Welke cellen en verbindingen tot een bepaald primair neurale repertoire behoren, is evolutionair bepaald. Dit wil zeggen dat het genetisch materiaal/genoom in zekere mate de toekomstige functionele activiteit van de neuronen bepaalt. Zo ontwikkelen occipitaal gelegen neuronen zich vrijwel altijd tot cellen die zich bezig houden met het verwerken van visuele informatie, en frontaal gelegen cellen tot netwerken die bijvoorbeeld betrokken zijn bij de planning van motoriek. De genetische blauwdruk verschaft echter geen gedetailleerd constructieplan, maar slechts een ruwe schets van de opbouw van de primaire repertoires. De primaire repertoires worden dan ook gekenmerkt door variatie. De neuronen van de primaire netwerken worden al kort na hun ontstaan functioneel actief. Alle functionele mogelijkheden worden uitgetoetst. Aangezien de netwerken al spoedig via het perifere zenuwstelsel met de spieren zijn verbonden, resulteert deze neurale uitprobeer-activiteit in heel variabele motoriek. Dit is wat we inderdaad ook kunnen zien bij de foetus en de zuigeling: hun bewegingen, zoals de gegeneraliseerde bewegingen, de reikbewegingen of de neonatale loopbewegingen, worden gekarakteriseerd door een enorme variatie. Dit is de fase van *primaire variabiliteit*. Kenmerkend voor de primaire variabiliteit is dat de variaties in bewegingen niet zijn aangepast aan de omstandigheden. Vanaf een vroeg stadium in de ontwikkeling ontvangen de primaire netwerken sensorische informatie uit de periferie. De voortdurend aanwezige uitprobeer-motoriek voorziet de primaire netwerken dan ook van een schat aan afferente (binnenkomende) informatie. Op basis van deze informatie wordt na verloop van tijd een keuze gemaakt voor een bewegingstrategie, die in vele omstandigheden kan worden toegepast. Dit proces van *selectie* uit het repertoire van de primaire variatie kan goed geïllustreerd worden met de ontwikkeling van houdingsregulatie.

Intermezzo: houdingsregulatie

We hebben een specifieke interesse in houdingsregulatie omdat houding kan worden beschouwd als het uitgangspunt voor bewegen. Zonder houding geen doelgerichte beweging. De evolutionaire keuze van de mens om de armen vooral voor manipulatieve

taken in te zetten en het voortbewegen aan de benen over te laten, heeft het handhaven van het evenwicht, de houdingsregulatie er niet gemakkelijker op gemaakt. De neurale organisatie van houdingsregulatie is dan ook bijzonder ingewikkeld. Hoe ingewikkelder een systeem, des te groter de kans op disfuncties. In de motorische ontwikkeling is het niet anders: kinderen met ontwikkelingsstoornissen, zoals cerebrale parese ('spasticiteit') of onhandigheid, hebben vrijwel altijd problemen in de houdingsregulatie.

We onderzoeken de ontwikkeling van houdingsregulatie op verschillende manieren: tijdens reiken naar een speelgoedvoorwerpje – onderzoek dat in Groningen wordt uitgevoerd door promovenda Jolanda van der Heide en in Oslo door promovenda Bjørg Fallang - en tijdens zitten op een platform dat plots naar voren of naar achteren beweegt. Het platform onderzoek wordt uitgevoerd in het Motoriklab van het Karolinska Instituut te Stockholm in samenwerking met professor Hans Forssberg, lector Eva Brogren Carlberg en promovenda Åsa Hedberg.

Een basis-principe in houdingsregulatie is richtings-specificiteit. Dat wil zeggen dat het zenuwstelsel bij een dreigende val naar voren onmiddellijk een commando voor het activeren van de spieren aan de dorsale zijde van het lichaam genereert, en bij een dreigende val naar achteren een signaal voor activatie van de ventrale houdingspijnen. Uit het platform onderzoek weten we dat een volwassene op een forse verstoring van het evenwicht reageert met een 'en bloc' contractie van alle richtings-specifieke spieren (17). Jonge baby's – de jongsten die we onderzochten waren 1 maand oud - hebben bij een dergelijke plotse verstoring van het evenwicht al de beschikking over richtings-specifieke spier-activiteit (18). Dit geeft aan dat het basale niveau van houdingsregulatie een (epi)genetische oorsprong heeft. Maar de jonge baby's contraheren niet zoals de volwassenen alle richtings-specifieke spieren. Nee, ze laten een grote variatie in hun richtings-specifieke activiteit zien. Ze kunnen reageren met het activeren van één van de richtings-specifieke houdingspijnen, zoals een nek-spier, een romp-spier of een beenspier, maar ook met het activeren van elke denkbare combinatie van deze spieren. Ook het 'en bloc' patroon maakt deel uit van het repertoire. Pas in de leeftijdsperiode van 6 tot 10 maanden ontwikkelt de baby een voorkeur voor het patroon, waarin alle richtings-specifieke spieren gezamenlijk geactiveerd worden (19). Onderzoek leerde ons, dat de selectie van dit 'en bloc' patroon geschiedt op basis van ervaring, op basis 'trial and error'. Hoe toonden we dat aan? We onderzochten twee groepen van tien baby's drie maal, een maal op de leeftijd van 5-6 maanden, de tweede keer op de leeftijd van 7-8 maanden, de derde keer op de leeftijd van 9-10 maanden (20). Tijdens het onderzoek zaten de kinderen op een plots bewegend platform en wij maten de activiteit van diverse houdingspijnen. Op de jongste leeftijd vertoonden de kinderen, die geen van allen los konden zitten, heel variabele richtings-specifieke activiteit. Met het stijgen van de leeftijd werd de variatie minder en ontstond er een voorkeur voor het 'en bloc' patroon. Maar nu de kern van het onderzoek. Ik zei het al: we onderzochten twee groepen. De kinderen werden at random ingedeeld in een groep die wel en een groep die geen specifieke training kreeg. De training bestond er uit dat de ouders drie maal daags gedurende vijf minuten op specifieke wijze met hun kind speelden. Zij boden het kind opzij en schuin naar achteren op armlengte of net iets meer dan armlengte afstand speeltjes aan. Een spel waar ouder en kind beiden plezier aan beleefden. De speelsgewijze oefening bleek een aanzienlijk effect te hebben op het proces van de selectie van het 'en bloc' patroon: het versnelde het selectie-proces met twee maanden.

In het algemeen – dus zonder specifieke oefening - hebben kinderen rond 9-10 maanden het 'en bloc' patroon als voorkeurspatroon uitgekozen. Dit patroon blijft tot de leeftijd van 2½ jaar de standaardoplossing in situaties waarin een beroep gedaan wordt op het vermogen om in balans te blijven, dat wil zeggen tijdens staan en lopen. Het is dan ook de

voorkeur voor dit 'en bloc' patroon die maakt dat peuters lopen alsof zij een bezemsteel hebben ingeslikt. Na de leeftijd van 2½ jaar keer de variatie terug (21). Het kind is voor wat betreft zijn houdingsregulatie in de fase van secundaire variabiliteit geraakt.

Dan nu weer terug naar de algemene principes van de motorische ontwikkeling, terug naar de eerste fase van de NGST, die van de primaire variabiliteit. Het kind varieert, probeert uit en selecteert op basis van ervaring op den duur een multifunctionele standaardoplossing. De selectie van deze standaardoplossing markeert de overgang van de primaire naar de secundaire variabiliteit. De leeftijd waarop de selectie plaats vindt, verschilt echter voor de verschillende motorische functies. Zo vindt de selectie in de ontwikkeling van zuigen waarschijnlijk al voor de à terme leeftijd plaats, die in de ontwikkeling van reiken in de leeftijdspanne van 6 tot 12 maanden, en die in de ontwikkeling van het afrollen van de voet tijdens lopen in de leeftijdspanne van 12 tot 18 maanden (22). Het is belangrijk zich te realiseren dat de selectie geschiedt op basis van dagelijkse speelsgewijze activiteit. Activiteit waartoe het kind een enorme aanranding heeft. Een aangeboren aanranding om te spelen, om te spelenderwijs alle mogelijkheden uit te proberen. Het aardige is dat ouders van nature uitgerust zijn met het vermogen om het spel te verstaan en het mee te spelen (23).

Na de fase van selectie in de primaire variabiliteit breekt - op functiespecifieke leeftijden - de fase van *secundaire* of *adaptieve variabiliteit* aan. Op macro-niveau verschilt de structuur van de secundaire neurale repertoires niet van die van de primaire repertoires, maar op micro-niveau, dat wil zeggen op het niveau van de synapsen, receptoren en transmitters, bestaan er wel degelijk verschillen tussen beide neurale repertoires. Tijdens de secundaire variabiliteit leert het kind door 'trial and error' voor iedere specifieke situatie de beste motorische oplossing te selecteren. Bijvoorbeeld: het kind leert uit het repertoire voor loopbewegingen al naar gelang de omstandigheden een specifieke strategie te kiezen. Loopt het kind over een lijn dat leert het de 'over-een-lijn-lopen' loopstrategie te kiezen en loopt hij over ijs, dan zal hij uitvinden wat de beste 'over-ijs-lopen' loopstrategie is. Ook in dit stadium wordt leren geleid door de lust tot bewegen, de lust tot spelenderwijs uitproberen. Het volop ontwikkelen van de secundaire variabiliteit kost nogal wat tijd. Pas in de adolescentie bereiken de secundaire repertoires hun volwassen configuratie. De volwassen configuratie van de secundaire repertoires maakt het enerzijds mogelijk om bij eenvoudige motorische taken wisselend te putten uit een rijk repertoire aan motorische oplossingen, en verschaft anderzijds de mogelijkheid om bij meer gecompliceerde taken de beweging precies en efficiënt aan te passen aan de omstandigheden. Met andere woorden: de secundaire variabiliteit vormt de neurale basis van adaptief motorisch gedrag.

NGST: MOGELIJKE GEVOLGEN VAN PRE- OF PERINATELE HERSENBESCHADIGING

Als we verder denken langs de lijnen van de NGST, wat zouden de gevolgen van een hersenbeschadiging op jonge leeftijd kunnen zijn voor de motorische ontwikkeling (14,15)? Kinderen met een vroege hersenbeschadiging kunnen zich op oudere leeftijd presenteren als kinderen met cerebrale parese (CP) of met ernstige onhandigheid oftewel DCD (Developmental Coordination Disorder).

In de eerste plaats zal een beschadiging van het brein kunnen leiden tot een functionele verkleining van de primaire repertoires. Dit betekent dat er binnen het primaire repertoire minder varianten beschikbaar zijn, hetgeen weer leidt tot minder variabel motorisch gedrag. Dit komt bijvoorbeeld duidelijk tot uiting in de kwaliteit van de gegeneraliseerde bewegingen. Gegeneraliseerde bewegingen zijn bewegingen waarin alle onderdelen van het lichaam participeren. Zij zijn het favoriete bewegingspatroon van de foetus en de jonge baby.

Gegeneraliseerde bewegingen vormen het prototype van uitprobeer-beweeglijkheid. Tijdens de normale ontwikkeling zijn deze bewegingen dan ook rijk gevarieerd. Maar in geval van hersenbeschadiging kunnen deze bewegingen veranderen in stereotype herhalingen van eenzelfde bewegingspatroon (24,25).

In de tweede plaats hebben kinderen met een vroege hersenbeschadiging problemen met de selectie. Dit heeft een tweeledige oorzaak. Ten eerste zijn de beste oplossingen, die aanwezig zijn in het onbeschadigde repertoire, meestal verdwenen. Dit betekent dat het kind een keuze moet maken uit non-optimale oplossingen. Ten tweede hebben dergelijke kinderen niet alleen stoornissen in de centrale organisatie van motoriek, maar ook in de centrale verwerking van sensorische informatie, zoals de proprioceptieve informatie of de informatie over aanraking of die afkomstig uit het visuele systeem. De stoornissen in het verwerken van sensorische informatie interfereren met het proces van selectie, dat immers geschiedt op geleide van afferente informatie afkomstig uit actieve 'trial and error'. De combinatie van het niet aanwezig zijn van de beste motorische oplossingen en de slechte sensorische terugkoppeling van het effect van eigen bewegingen, maakt dat het selectieproces bij kinderen met een hersenbeschadiging aanzienlijk meer actieve 'trial and error' vergt dan bij kinderen met een onbeschadigd brein. Ondanks deze problemen lukt het de meeste kinderen met een vroege hersenbeschadiging wel om de overgang van primaire naar secundaire variabiliteit te maken. Zij raken dus wel - zij het meestal met vertraging - in de fase van secundaire variabiliteit.

Ook in de fase van secundaire variabiliteit kampen zij weer met de twee problemen van a) het beperkte repertoire en b) de moeilijkheden bij de selectie. Het beperkte repertoire betekent dat de kinderen over een gereduceerd repertoire aan motorische strategieën beschikken. De moeilijkheden bij de selectie in de secundaire variabiliteit worden veroorzaakt door dezelfde twee factoren die ook met de selectie in de fase van primaire variabiliteit interfereren. Ook in de fase van secundaire variabiliteit wordt de selectie bemoeilijkt door de stoornissen in de centrale verwerking van de sensorische informatie en door het feit dat de beschikbare strategieën veelal niet de optimale strategieën zijn die het zich normaal ontwikkelende kind tot zijn beschikking heeft. De stoornissen in de selectie hebben een paradoxaal effect: zij maken dat de motoriek van het kind met cerebrale parese of ernstige onhandigheid meer variabel is dan die van het gezonde kind. Dit komt doordat het gezonde kind uit zijn grote repertoire aan strategieën na een keer of drie proberen precies weet welke motorische oplossing in een gegeven situatie de beste is, terwijl het kind met vroege hersenbeschadiging door de problemen met de selectie veel meer oefening nodig heeft voor hij weet wat de beste motorische oplossing is. Dit ondanks het feit dat het kind met hersenbeschadiging uit een beperkt repertoire aan mogelijkheden kiest. Een en ander impliceert dat het kind met vroege hersenbeschadiging moeite heeft met het aanpassen van de motoriek aan wisselende omstandigheden.

IMPLICATIES VOOR DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING

De nieuwe inzichten in de organisatie en ontwikkeling van motoriek hebben ongetwijfeld gevolgen voor de diagnostiek en behandeling van kinderen met een vroege hersenbeschadiging. Maar hoe die gevolgen er precies uit zullen zien, is nu nog niet duidelijk. Hier ligt een heel veld aan onderzoek braak. Onderzoek dat voor een deel zal worden uitgevoerd binnen de kaders van de werkgroep Research in Pediatric Habilitation Groningen. Deze werkgroep - onder voorzitterschap van Dr. Karel Maathuis - is een samenwerkingsverband tussen het Centrum voor Revalidatie AZG, Revalidatie Friesland, de Ontwikkelingsneurologie, het Instituut voor Bewegingswetenschappen en de vakgroep Orthopedagogiek. Zij stelt zich ten doel om onderzoek uit te voeren naar de mechanismen die

interfereren met de participatie aan het maatschappelijke leven van kinderen met een motorische beperking, in het bijzonder met een beperking in de motoriek van de bovenste extremiteit.

NGST-geleide diagnostiek

De NGST geeft aan dat de spontane motoriek van het kind ons veel kan vertellen over de conditie van diens zenuwstelsel. Dit is geen nieuw idee. Vijfentwintig jaar geleden hamerde Touwen er al op dat een gebrek aan motorische variatie op disfunctie van het zenuwstelsel wijst (26,27). Tien jaar later paste Heinz Prechtl, de grondlegger van de Groninger Ontwikkelingsneurologie, het variabiliteitsprincipe toe in de diagnostiek door middel van gegeneraliseerde bewegingen (28). Deze favoriete bewegingen van de jonge baby, die ook wel general movements, of kortweg GMs genoemd worden, kwamen zojuist ook al ter sprake. Inmiddels weten we dat de beoordeling van de kwaliteit van GMs in risicopopulaties een goede methode is om kinderen met een hoog risico op ontwikkelingsproblemen vroeg op te sporen. In populaties van kinderen die wegens vroeggeboorte of een ernstige zuurstofnood in een academisch ziekenhuis belanden, betekent de aanwezigheid van duidelijk afwijkende GMs op de leeftijd van 2-4 maanden post à terme een hoog risico op cerebrale parese, de aanwezigheid van licht afwijkende GMs een verhoogd risico op de ontwikkeling van een onhandige motoriek of gedragsproblemen zoals ADHD (29,30). Of de kwaliteit van GMs ook iets zegt over de cognitieve ontwikkeling wordt momenteel uitgezocht door de revalidatie-arts in opleiding Sabina Groen.

We weten niet of de GM-methode ook goed werkt buiten de setting van het academisch ziekenhuis. Dit wordt momenteel onderzocht in diverse algemene ziekenhuizen in binnen- en buitenland. Tevens onderzoeken we, en met name medisch student Agnes de Groot-Hornstra, wat de GM-methode kan bieden voor het opsporen van ontwikkelingsstoornissen op het consultatiebureau voor zuigelingen (31). Dat we dit onderzoek kunnen doen is danken aan de inspanningen van een enthousiast team van artsen, die werken op zes consultatiebureaus in de drie noordelijke provincies, en aan de steun die deze artsen van hun Thuiszorg-organisaties ontvangen.

Van het gegeven dat de kwaliteit van GMs een betrouwbare indicator is van de momentane conditie van het zenuwstelsel kunnen we gebruik maken bij het evalueren van de pre- en perinatale zorg. Het prenatale deel van de diagnostiek hopen Prof. Hanneke de Vries, de hoogleraar foetale ontwikkelingsneurologie van de VU, en ik in de komende tijd nader uit te werken. Het GM-instrument wordt ook toegepast in de multidisciplinaire werkgroep Early Development and Nutrition, een werkverband waarin ik mag samenwerken met o.a. Prof. Dr. Rudy Boersma, Prof. Dr. Frits Muskiet, Dr. Janneke Dijk-Brouwer, en MD/PhD student Hylco Bouwstra. De werkgroep startte met de evaluatie van het effect van postnatale voeding. We kwamen daarbij tot de conclusie dat het toevoegen van lange-keten-meervoudig-onverzadigde vetzuren aan flessenvoeding een positief effect heeft op de kwaliteit van de GMs (32). Binnenkort wordt het onderzoek uitgebreid met de evaluatie van het effect van prenatale voeding op de kwaliteit van GMs.

Aangemoedigd door het bewezen nuttig effect van de GM-methode, zijn we nu bezig met de ontwikkeling van twee soortgelijke instrumenten voor een gestandaardiseerde kwalitatieve beoordeling van motoriek. In de eerste plaats een meetinstrument voor zuigelingen die de GMs bijna of helemaal ontgroeid zijn, dat wil zeggen voor zuigelingen van 3 -18 maanden. Ten tweede, een instrument om reik-, grijp- en houdingsmotoriek van peuters met cerebrale parese te beoordelen. Dit laatste instrument wordt ontwikkeld in samenwerking met Dr. Rietje van Wijlen-Hempel uit Leiden en Dr. Jan Willem Gorter en Dr. Marjolijn Ketelaar uit Utrecht. Bij beide instrumenten gaat het vooral om het beoordelen van de mate van variatie en adaptatie van motoriek, die aan de dag gelegd wordt tijdens gestandaardiseerd spel. Een

methodiek die vergelijkbaar is met die van het neurologisch onderzoek van de peuter volgens Hempel (33).

Voor het beoordelen van lichte neuromotore disfuncties op de basisschoolleeftijd gebruiken we de methode van Touwen (34). Ook bij deze methode ligt het accent van de beoordeling op de kwaliteit van de uitvoering van de diverse motorische handelingen. Inmiddels weten we dat lichte neurologische disfuncties (minor neurological dysfunction; MND) veelvuldig voorkomen. De meeste kinderen met MND vertonen de enkelvoudige vorm. Deze vorm lijkt klinisch weinig betekenis te hebben. Een minderheid van de kinderen met MND heeft de complexe vorm. Deze vorm is klinisch wel relevant (35). De kinderen met complexe MND zijn namelijk de kinderen die zich bij de medische professie melden met klachten over onhandigheid, aandachtsproblemen al of niet met hyperactiviteit, en specifieke leerstoornissen. Het gaat hier om een groep kinderen, die in Nederland qua medische zorg tussen wal en schip dreigt te raken. Ik ben dan ook bijzonder blij, dat zowel van de kant van de werkgroep 'Gedragsneurologie van het kind' van de Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie, als van de kant van het Platform voor Kinderrevalidatieartsen van de VRA en de landelijke stuurgroep DCD, initiatieven worden ontplooid om te komen tot een adequate, interdisciplinaire begeleiding van deze kwetsbare kinderen.

Ook op het gebied van de MND gaat het onderzoek voort, waarbij onze aandacht met name uitgaat naar de samenhang tussen MND en psychiatrische morbiditeit. De ontwikkelingsneurologie - waarbij ik graag de naam noem van Dr. Christa van der Veere - werkt hierbij niet alleen samen met de imaging mensen van de neurologie onder leiding van Prof. Nico Leenders, maar ook met de afdelingen Kinder- en Jeugdpsychiatrie en Sociale Psychiatrie en met name met Prof. Ruud Minderaa, Prof. Jan Neeleman en de promovenda Laura Batstra, Marianne de Jong en Marja Punt.

We doen al deze moeite voor het ontwikkelen van goede diagnostische instrumenten, omdat die ons handvaten geven voor de begeleiding van het kind met neuromotore problemen. Bovendien kan een deel van de instrumenten ook gebruikt worden om het effect van een behandeling te evalueren.

Begeleiding van kinderen vroeg ontstane neuromotore disfuncties: wat kan NGST bieden?

In de begeleiding van kinderen met motorische beperkingen op grond van een vroege hersenbeschadiging doet zich momenteel een verschuiving voor. Men is zich gaan realiseren dat het primaire motorische probleem gelegen is in de stoornissen in de centrale programmering en coördinatie van de motoriek, en dat stoornissen in de tonusregulatie veeleer te beschouwen zijn als een al dan niet hinderlijk epifenomeen (14). Dit betekent dat in de begeleiding van kinderen met motorische problemen op grond van een vroege hersenbeschadiging de actieve (her)programmering van de motoriek op de voorgrond hoort te staan. Dit impliceert bovenal dat het kind gestimuleerd moet worden tot het actief oefenen van motorische taken in allerlei variaties. Oefening baart kunst. Een moeilijkheid hierbij is dat de kinderen met een vroege hersenbeschadiging, door hun problemen met de selectie van de beste bewegingsstrategie, heel veel oefening behoeven. Dat vereist motivatie. Bij volwassenen en oudere kinderen kan de motivatie voortkomen uit het streven naar een bepaald nuttig doel. Bij jonge kinderen ontbreekt dit vermogen tot denken in termen van toekomstperspectief. Bij hen moeten we dus een beroep doen op de momentane motivatie. Het oefenen moet leuk zijn. Met andere woorden, oefenen dient omgezet te worden in spelen.

Recentelijk hebben kinderfysiotherapeute Tineke Dirks en ik deze ideeën verwerkt tot een begeleidingsprogramma voor baby's met neuromotore disfuncties, het COPCA-programma (Coping with and Caring for infants with neurological dysfunction). We kozen voor het ontwerpen van een programma voor jonge kinderen, omdat het zenuwstelsel op jonge leeftijd nog heel plastisch is. Dierexperimenteel onderzoek geeft aan dat interventie op jonge leeftijd

functionele winst op lange termijn zou kunnen bewerkstelligen. Het COPCA- programma kent twee peilers: een motorische, gebaseerd op bovengenoemde principes van de NGST, en een pedagogische. De pedagogische adviezen richten zich op de ouder-kind relatie, die in geval van een baby met een hersenbeschadiging niet alleen verstoord wordt door processen van rouw en verwerking, maar ook door de anderssoortige lichaamstaal van het kind, waardoor ouders niet meer af kunnen gaan op hun intuïtie. Het doel van de pedagogische adviezen is het creëren van een nieuwe vanzelfsprekendheid in de ouder-kind relatie, waardoor ouders beter in staat zijn hun kind op te voeden tot een zelfstandige persoonlijkheid (36,37).

De werkzaamheid van het COPCA-programma wordt momenteel getoetst in het Vroegtijdige Interventie Project (VIP). Het VIP-project is een samenwerkingsverband tussen de afdeling neonatologie van de Beatrix Kinderkliniek van het AZG (met inzet van Dr. Arie Bos en Drs. Lily van Doormaal), de kinderafdeling van het Martini Ziekenhuis (Dr. Henk Woltil), de vakgroep orthopedagogiek (Prof. Dr. Bieuwe van de Meulen), Revalidatie Friesland, vier speciaal opgeleide COPCA-coaches en de ontwikkelingsneurologie. Het doel van het VIP-project is om uit te zoeken of het COPCA programma bij kinderen, die op de leeftijd van 3 maanden duidelijk afwijkende GMs vertonen, leidt tot betere functionele mogelijkheden van het kind en tot een grotere zelfredzaamheid van kind en ouders. De grote hoeveelheid onderzoeksgegevens die dit project genereert, wordt vergaard en geanalyseerd door de promovendae Cornill Hospers en Victorine de Graaf-Peters.

HOMO LUDENS IN ONDERZOEK EN ONDERWIJS

De wijze waarop het zenuwstelsel zich ontwikkelt vormt voor mij een ideaal model voor de inrichting van onderzoek en onderwijs. Immers de basisspelregel luidt: ‘variabiliteit binnen een zeker kader’ - de dialectiek van vrijheid in gebondenheid.

Wetenschappelijk onderzoek heeft behoefte aan een bepaalde structuur, bijvoorbeeld de structuur van een universiteit. Maar onderzoek kan alleen dan echt gedijen als er binnen die structuur vrijheid heerst, vrijheid om onderzoeksthema’s aan te passen en te variëren. Vrijheid, die de creativiteit van de mensen op de wetenschappelijke werkvloer respecteert. Vrijheid, die toestaat en bevordert, dat mensen met elkaar samenwerken over de grenzen van hun vakgebieden heen. Zoals dat bijvoorbeeld gebeurt in de Groninger onderzoeksschool Behavioral and Cognitive Neurosciences (BCN). Dit ideaal beeld van onderzoeksland botst in steeds sterker met het vigerende wetenschapsbeleid. In toenemende mate bepalen beleidsambtenaren de thema’s voor het onderzoek, dat volgens de ondoorgrondelijke bureaucratische regels in aanmerking mag komen voor financiële ondersteuning. Een beleid dat meestal weinig te maken heeft met de wetenschappelijke werkelijkheid, maar alles met mode en middelmaat. Een beleid, dat op den duur leidt tot een reductie van het wetenschappelijke repertoire. De beleidsmakers zouden zich dan ook moeten realiseren dat waarlijke wetenschap zich niet laat leiden door mode; zij is nieuwsgierig. De wetenschappelijke homo ludens laat zich leiden door passie en precisie (38,39). Voor wat betreft de passie lijkt de onderzoeker veel op een kind: behept met tomeloze en vrolijke aandrift om de zaken steeds maar opnieuw uit te proberen. Ik zou de beleidsmakers dan ook met klem willen oproepen meer rijks gelden te investeren in onderzoek. Nederland is wat dit aangaat een echte – excusez le mot - krentenkakker: een recent onderzoek in het Verenigd Koninkrijk, Duitsland, Denemarken, Noorwegen, Zweden, de Verenigde Staten en Nederland, leerde dat Nederland qua uitgaven voor gezondheidsonderzoek op de laagste plaats staat (40). Een gevaar van het lage rijksbudget voor onderzoek is dat de onderzoekers uit overlevingsdrift in toenemende mate overgaan tot het geheel niet vrije contract-onderzoek

gefinancierd door de industrie. Het scheppen van voorwaarden voor belangenvrij onderzoek zou mijns inziens dan ook een van de basisdoelstellingen moeten vormen van het te creëren Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG; 41). Mocht de door bezuinigingen gekwelde overheid inderdaad bij zinnen mogen komen en besluiten dat zij de rijksbijdragen voor wetenschappelijk onderzoek gaat vergroten, dan zou aan wetenschappers in ruil daarvoor de verplichting kunnen worden opgelegd om de resultaten van hun onderzoek niet alleen in Engelstalige vaktijdschriften te publiceren, maar ook in Nederlandstalige, voor een breed publiek toegankelijke publicaties.

Ook voor onderwijs geldt mijns inziens dezelfde basisregel: variabiliteit binnen een kader. Nu zit het met de variabiliteit in het aanbod van het onderwijscurriculum van de Faculteit der Medische Wetenschappen in Groningen wel goed. Maar ik ben er niet zeker van of dat ook voor het kennis kader het geval is. Zo staat er in de blauwdruk voor het nieuwe curriculum Geneeskunde G2010 keurig uitgespeld aan welke eindtermen de op te leiden arts moet voldoen (42). Dit wordt uitgedrukt in bekwaamheden, zoals bekwaamheid tot communiceren, bekwaamheid tot probleem oplossen, en bekwaamheid in het omgaan met kennis en wetenschap. Maar wat een basisarts zou moeten weten staat alleen in globale notities genoteerd. Dat baart me zorgen. Immers, een vast stramien aan kennis vormt de basis van waaruit je verder kunt exploreren en variëren. Zonder die basis verwordt variatie tot chaos.

Een van de nieuwe varianten in het onderwijs van de Faculteit der Medische Wetenschappen is de Junior Scientific Master Class, de JSM. De JSM stelt zich ten doel om studenten al in een vroeg stadium van de studie kennis te laten maken met wetenschappelijk onderzoek. Een uitstekend streven. Een deel van de JSM studenten stroomt door in het zogenaamde MD-PhD traject, dat wil zeggen dat deze studenten tijdens hun studie geneeskunde, waaraan twee extra jaren worden toegevoegd, de gelegenheid wordt geboden om promotie-onderzoek te doen. Een elegant systeem, zowel voor de student als voor de faculteit. Het zou de faculteit echter wel sieren, als zij de studenten, die in die twee extra jaren een buitengewone inspanning leveren, ook loon naar werken gaf en deze mensen niet afschepte met een mager salaris.

DANKWOORD

Graag wil ik aan het eind van deze rede nog een aantal woorden van dank uitspreken.

In de eerste plaats wil ik Revalidatie Friesland dank zeggen voor het instellen van de leerstoel Ontwikkelingsneurologie. Ik zal mij er voor inzetten dat het werk van de ontwikkelingsneurologie ten goede komt aan de diagnostiek en de behandeling in de kinderrevalidatie.

Dank ook aan de Vereniging van NeuroDevelopmental Treatment (NDT) cursussen Nederland voor de uitgesproken steun bij het verkrijgen van deze leerstoel.

Dank uiteraard aan het bestuur van deze universiteit, het bestuur van de faculteit der Medische Wetenschappen en de Raad van Bestuur van het AZG voor het instellen van de zeker niet modieuze leerstoel Ontwikkelingsneurologie. Dank, dat u zo dwars durfde te zijn.

Graag ook wil ik de disciplinegroep Neurologie onder leiding van Prof. Dr. Jacques de Keyser bedanken dat zij bereid was om het humane deel van de ontwikkelingsneurologie in haar afdeling op te nemen. Het voerde de ontwikkelingsneurologie terug naar de moederschoot van de neurologie.

Ook wil ik graag een woord van dank uitspreken aan de leermeesters en collegae die in grote mate aan mijn wetenschappelijke vorming hebben bijgedragen of nog steeds bijdragen. Ik doe dit in een voor mij chronologische volgorde.

Hooggeleerde Touwen, beste Bert, jij was het, die me de grondbeginselen van de ontwikkelingsneurologie en de wetenschap in bredere zin bijbracht. Of liever gezegd, jij leerde mij de ernst van het spel (43). Hiervoor ben ik je nog dagelijks dankbaar.

Hooggeleerde Huisjes, beste Henk, van jou leerde ik dat - als je in wetenschapsland wilt overleven - je niet bang moet zijn om je nek uit te steken en beslissingen te nemen. Dank daarvoor.

Hooggeleerde Prechtl, u wil ik danken dat u mij nadrukkelijk bewust maakte van het feit dat het voor mij in wetenschapsland om het spel gaat en niet om de knikkers.

Hooggeleerde Gramsbergen, beste Albert, dank voor al het ontwikkelingsneurologische samenspel – je toont je immer als de ware homo ludens.

Hooggeleerde Brouwer, beste Oebo, dank dat je - samen met de collegae Drs. Annemarie Fock en Dr. Ineke Soorani-Lunsing - de ontwikkelingsneurologie zo warm verwelkomde binnen de kinderneurologie. Dank ook voor je inzet om de ontwikkelingsneurologie te integreren in de klinische setting van het ziekenhuis. .

Mevrouw Dirks, lieve Tineke, jou wil ik danken voor het delen van vele creatieve ideeën ten aanzien van de begeleiding van baby's met neuromotore problemen. Ik hoop dat ons nog vele jaren van speelse samenwerking gegund is.

Een speciaal woord van dank aan de drie mensen die mij gedurende de jaren op de Ontwikkelingsneurologie niet aflatend met technische raad en daad hebben bijgestaan. Het gaat hier om Leo van Eykern, die op creatieve wijze de technische hard- en software van de afdeling ontwikkelt en verzorgt; om de – tot ons verdriet - vorig jaar overleden Anneke Klip-van den Nieuwendijk, die in de jaren 1988 – 1997 op de voor haar zo kenmerkende volhardende en vriendelijke wijze assisteerde bij het ontwikkelingsneurologische werk; en om Lidy Kingma-Balkema, die vanaf 2001 op voortvarende wijze de werkzaamheden van Anneke heeft overgenomen.

Een mens is het netto resultaat van 'nature' en 'nurture'. Mijn 'nurture' heeft vooral plaatsgevonden in drie gezinnen. Het begon in mijn ouderlijke gezin. Graag wil ik Vader en Moeder bedanken dat zij ons opvoeden binnen liefdevol gestelde grenzen, met daarbij een speciale aandacht voor – met de woorden van Fop I Brouwer – 'alles wat leeft en groeit en ons altijd weer boeit'. Ik vind het heel fijn, Vader, dat je vandaag hier aanwezig kunt zijn. Het tweede gezin waar ik tijdens kind- en jeugd jaren veel verkeerde, was dat van Oom Ginus en Tante Hendrikje Masselink. Dank dat jullie mij altijd de ruimte boden om te spelen. Het derde gezin is dat van Pa en Ma Hadders. Toen mijn ouders door verdrietige omstandigheden moeilijk in staat waren om hun ouderlijke rol nog langer te vervullen, namen jullie mij liefdevol op in jullie gezin. Onnoemelijk veel dank daarvoor, Mamma.

Tenslotte een woord van dank voor Roelof. Maar hier schieten woorden eigenlijk te kort. Ik doe een poging. Door jou leerde ik wat liefde is. Onvoorwaardelijke liefde. Liefde is meer dan de som van de delen. Liefde is geen wetenschap. Het is draagkracht en verdraagzaamheid. Een niet te vatten samenspel. Dank je wel, mijn lief.

Ik heb gezegd.

LITERATUUR

1. Hillenius D. Verzamelde gedichten. Amsterdam: Van Oorschoot, 1991.
2. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of neuroscience*. 3rd Ed. New York: Elsevier, 1991.
3. Jacobson M. *Developmental neurobiology*, 3-rd. Ed. New York: Plenum Press, 1991.
4. McGraw MB. *The neuromuscular maturation of the human infant*. Oorspronkelijk uitgegeven in 1943, opnieuw uitgegeven: Classics in Developmental Medicine, no. 4, London: Mac Keith Press, 1989.
5. Gesell A, Amatruda CS. *Developmental diagnosis. Normal and abnormal child development*, 2nd. Ed. New York: Harper & Row, 1947.
6. Thelen E. Motor development. A new synthesis. *American Psychologist* 1995; 50: 79-95.
7. Ulrich BD. Dynamic systems theory and skill development in infants and children. In: Connolly KJ, Forssberg H, editors. *Neurophysiology and neuropsychology of motor development*. Clin Dev Med No.143-144, London: Mac Keith Press, 1997: 319-45.
8. Prigogine I, Stengers I. *Orde uit chaos*. Amsterdam: Bert Bakker, 1985.
9. Schöner G, Kelso JAS. Dynamic pattern generation in behavioral and neural systems. *Science* 1988; 239: 1513-20.
10. Evans GA. The human genome project. *Arch Neurol* 1998; 55: 1287-90.
11. Edelman GM. *Neural Darwinism. The theory of neuronal group selection*. Oxford: Oxford University Press, 1989.
12. Sporns O, Edelman GM. Solving Bernstein's problem: a proposal for the development of coordinated movement by selection. *Child Dev* 1993; 64: 960-81.
13. Hadders-Algra M. The Neuronal Group Selection Theory: an attractive framework to explain variation in normal motor development. *Dev Med Child Neurol* 2002; 42: 566-72.
14. Hadders-Algra M. The Neuronal Group Selection Theory: promising principles for understanding and treating developmental motor disorders. *Dev Med Child Neurol* 2002; 42: 707-15.
15. Hadders-Algra M. Early brain damage and the development of motor behaviour in children: clues for therapeutical intervention? *Neural Plast* 2001; 8: 31-49.
16. Popper KR. *Objective knowledge. An evolutionary approach*. Oxford: Clarendon Press, 1979.
17. Forssberg H, Hirschfeld H. Postural adjustments in sitting humans following external perturbations: muscle activity and kinematics. *Exp Brain Res* 1994; 97: 515-27.
18. Hedberg Å, Forssberg H, Hadders-Algra M. Early development of postural adjustments in sitting position: evidence for the innate origin of direction specificity. **Submitted for publication.**
19. Hadders-Algra M, Brogren E, Forssberg H. Ontogeny of postural adjustments during sitting in infancy: variation, selection and modulation. *J Physiol* 1996; 493: 273-88.
20. Hadders-Algra M, Brogren E, Forssberg H. Training affects the development of postural adjustments in sitting infants. *J Physiol* 1996; 493: 289-98.
21. Hadders-Algra M, Brogren E, Forssberg H. Postural adjustments during sitting at pre-school age: the presence of a transient toddling phase. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 436-47.
22. Hadders-Algra M, Dirks T. *De motorische ontwikkeling van de zuigeling: variëren, selecteren en leren adapteren*. Houten: Bohn, Stafleu en Van Loghum, 2000.
23. Papoušek P, Papoušek M. Qualitative transition in integrative processes during the first trimester of human postpartum life. In: Prechtl HFR, editor. *Continuity of neural functions from prenatal to postnatal life*. Clin Dev Med No.94, Oxford: Blackwell Scientific Publ., 1984: 220-44.

24. Prechtl HFR. General movement assessment as a method of developmental neurology: new paradigms and their consequences. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 836-42.
25. Hadders-Algra, M. Evaluation of motor function in young infants by means of the assessment of general movements: a review. *Ped Phys Ther* 2001;13: 27-36.
26. Touwen BCL. Variability and stereotypy in normal and deviant development. In: Apley J, editor. *Care of the handicapped child*. Clin Dev Med No. 67, London: Heinemann Medical Books 1978: 99-110.
27. Touwen BCL. How normal is variable, or now variable is normal? *Early Hum Dev* 1993; 34: 1-12.
28. Prechtl HFR. Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infant are a marker of neurological dysfunction. *Early Hum Dev* 1990; 23:151-58.
29. Prechtl HFR, Einspieler C, Cioni G, Bos A, Ferrari F, Sontheimer D. An early marker of developing neurological handicap after perinatal brain lesions. *Lancet* 1997; 339: 1361-3.
30. Hadders-Algra M, Groothuis AMC. Quality of general movements in infancy is related to the development of neurological dysfunction, attention deficit hyperactivity disorder and aggressive behavior. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41:381-91.
31. Hornstra AH, Dijk-Stigter GR, Grooten HMJ, Janssen-Plas FEM, De Konink MF, Koopmans AJ, Mulder CD, Hadders-Algra M. Beoordeling van gegeneraliseerde bewegingen bij zuigelingen op het consultatiebureau: een pilot onderzoek naar (on) mogelijkheden tot implementatie. *Tijdschr Jeugdgezondheidszorg* 2003, **ter perse**.
32. Bouwstra H, Dijck-Brouwer DAJ, Wildeman JAL, Tjoonk HM, Van der Heide JC, Boersma ER, Muskiet FAJ, Hadders-Algra M. Long-chain polyunsaturated fatty acids have a positive effect on the quality of general movements of healthy term infants. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:313-8.
33. Hempel MS. *The neurological examination for toddler age*. Proefschrift, RuG, 1993.
34. Touwen BCL. Examination of the child with Minor Neurological dysfunction. Clin Dev Med No. 71, London: Heinemann Medical Books 1979.
35. Hadders-Algra M. Two distinct forms of minor neurological dysfunction: perspectives emerging from a review of data of the Groningen Perinatal Project. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 561-71.
36. Dale N. Working with families of children with special needs. Partnership and practise. London: Routledge, 1996.
37. Beresford BA. Resource and strategies: how parents cope with the care of a disabled child. *J Child Psychol Psychiatr* 1994; 35: 171-209.
38. Huizinga J. *Homo ludens*. Proeve eener bepaling van het spel-element der cultuur. 5^e druk. Haarlem: Tjeenk Willink & Zn, 1958.
39. Icke V. Een huis voor Cassie. *NRC Handelsblad* 2003: 15-16 maart, 34.
40. Ellenbroek SPH, Van Ark G, Klasen EC. Vergelijking van de uitgaven aan gezondheidsonderzoek in 7 westerse landen in 1997: Nederland op de laatste plaats. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 1369-74.
41. Lamberts SWJ. Kwetsbaarheid van wetenschappelijk onderzoek in universitair-medische centra. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 52-5.
42. Projectgroep G2010. G2010, het Groningse curriculum voor de opleiding tot arts. Groningen: Grafisch Centrum RUG, 2002.
43. Touwen BCL. De ernst van het spel – ontwikkelingsneurologische verkenningen. Oratie, RuG, 1983.